

## **СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Р.М. НУРАЛИЕВА, Р.Р. МУРАДОВА, М.М. АХМЕДОВА, Г.Т. МАДЖИДОВА,  
М.Х. ВАЛИЕВА, З. АЛИМДЖАНОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

## **ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА КЕЧУВЧИ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ЗАМОНАВИЙ ДАВОСИ**

Р.М. НУРАЛИЕВА, Р.Р. МУРАДОВА, М.М. АХМЕДОВА, Г.Т. МАДЖИДОВА,  
М.Х. ВАЛИЕВА, З. АЛИМДЖАНОВ

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

## **MODERN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION, OCCURRING DIABETES MELLITUS**

R.M. NURALIEVA, R.R. MURADOVA, M.M. AKHMEDOVA, G.T. MAJIDOVA,  
M.H. VALIEVA, Z. ALIMDJANOV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Артериальная гипертензия развивается у большинства больных сахарным диабетом 2 типа. Как правило, ее причинами становятся метаболический синдром и диабетическая нефропатия. Отмечается, что сам факт наличия сахарного диабета повышает риск тяжелых сосудистых осложнений артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии на фоне сахарного диабета 2 типа с самого начала рекомендуется проводить комбинированную антигипертензивную терапию. В настоящее время наиболее рациональными считаются комбинации, базирующиеся на применении ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Эти препараты целесообразно сочетать с бета-адреноблокаторами и диуретиками. Хорошие результаты получены также при комбинации ИАПФ с антагонистами кальция. Отмечается чрезвычайно благоприятный спектр агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина, включение которого в состав комбинированной антигипертензивной терапии в ряде случаев может существенно улучшить результаты лечения. У больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) артериальная гипертензия (АГ) формируется в 80% случаев. При этом распространенность АГ среди городского населения составляет 40%, а среди сельского - 30%.

У 80% больных СД2 причинами возникновения АГ являются метаболический синдром и диабетическая нефропатия. Пусковые факторы развития АГ при метаболическом синдроме - инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В условиях инсулинорезистентности происходит активация симпатической нервной системы и снижается активность натрий-калиевой АТФазы, что, в конечном счете, приводит к усилению тока ионов кальция внутрь гладкомышечных сосудистых клеток и их сокращению. Как симпатотония, так и сокращение гладкомышечных клеток сосудов ведут к повышению артериального давления (АД). Гиперинсулинемия стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, приводя к увеличению толщины сосудистой стенки, уменьшению просвета артерий и повышению АД. Помимо этого, гиперинсулинемия ассоциируется с усилением реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных извитых канальцах нефрона с последующим увеличением объема циркулирующей крови, что также способствует АГ. Главную роль в развитии АГ

у больных с диабетической нефропатией играет усиление синтеза ангиотензина II в тканях за счет активации тканевых ренин-ангиотензиновых систем, а также в результате неренинового пути образования ангиотензина II в почках, сосудистой стенке, миокарде и других органах.

Выбор антигипертензивной терапии составляет отдельную проблему для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так как современные требования к гипотензивным препаратам предполагают не только высокую антигипертензивную эффективность и метаболическую нейтральность, но и способность оказывать органопротективный эффект. В этой связи наиболее перспективным подходом к назначению антигипертензивной терапии, в свете концепции дисфункции эндотелия, как ранней фазы сосудистого повреждения, является способность препарата оказывать терапевтическое воздействие на эндотелий сосудов.

Основные принципы терапии АГ у больных СД2 имеют некоторые отличия от таковой у пациентов без СД. Необходимо подчеркнуть, что сам факт наличия СД увеличивает вероятность возникновения угрожающих жизни осложнений АГ до уровня высокого или очень высокого риска. Это означает, что в течение ближайших 10 лет у более чем 20% таких больных на фоне АГ разовьется инсульт или острый инфаркт миокарда. По этой причине наличие при СД2 АГ 1 степени тяжести является показанием к немедленному назначению медикаментозного лечения, даже при отсутствии дополнительных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Более того, в случае обнаружения СД антигипертензивную медикаментозную терапию необходимо начинать даже у пациентов с так называемым высоким нормальным АД (130/85 мм рт. ст.).

У больных с АГ, протекающей без СД, рекомендуется стремиться к снижению АД до уровня ниже 140/90 мм рт. ст. При сочетании АГ и СД рекомендуемый целевой уровень АД зависит от выраженности протеинурии. Если ее нет или потеря белка с мочой не превышает 1 г в сутки, целесообразно снижать АД ниже 130/85 мм рт. ст. Если с мочой теряется более 1 г белка, следует поддерживать АД на уровне ниже 125/75 мм рт. ст.

Фармакотерапию необходимо сочетать с немедикаментозным лечением АГ, включающим снижение избыточной массы тела, рациональное питание, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя, борьбу с курением, малоподвижным образом жизни и стрессом. Это позволяет повысить чувствительность больных к действию антигипертензивных препаратов, уменьшает выраженность побочных эффектов медикаментов, благоприятно влияет на регуляцию углеводного обмена и улучшает качество жизни. Комплексное лечение АГ у больных СД эффективно лишь в том случае, если наряду с антигипертензивной терапией проводится терапия, направленная на достижение компенсации СД.

При АГ на фоне СД2 с самого начала рекомендуется проводить комбинированную гипотензивную терапию. Рационально подобранная комбинация препаратов с различными механизмами действия способна обеспечить потенцирование гипотензивного действия и взаимную нейтрализацию побочных эффектов используемых медикаментов. Еще одной особенностью фармакотерапии АГ при СД2 является то, что в этом случае ее не рекомендуется начинать с комбинации диуретика и бета-адреноблокатора, тогда как у пациентов без СД такой способ коррекции АГ может считаться вполне оправданным и часто используется. Следует, однако, отметить, что исследования последних лет заставляют пересмотреть существующие представления о нецелесообразности сочетанного применения диуретиков и бета-адреноблокаторов при СД, о чем более подробно будет сказано ниже.

Вне зависимости от наличия СД, медикаментозное лечение АГ должно быть длительным (чаще всего пожизненным). Неприемлемо курсовое назначение антигипертензивных препаратов. Применяемые лекарственные средства должны соответствовать следующим современным требованиям клинической фармакологии:

- период полувыведения антигипертензивного препарата и его активного метаболита должен составлять не менее 12 часов;
- адекватный контроль уровня АД должен достигаться при назначении препарата не чаще 2 раз в сутки;
- остаточный эффект препарата (через 24 часа после однократного приема разовой дозы) должен составлять не менее 50% от максимального эффекта.

При наличии соответствующих показаний антигипертензивная терапия должна дополняться назначением гиполипидемических средств и препаратов, содержащих аспирин.

В качестве препаратов первого ряда, предназначенных для лечения АГ, рекомендуют использовать диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и альфа-адреноблокаторы. В качестве вспомогательных средств рекомендованы препараты центрального действия, в частности, агонисты имидазолиновых рецепторов.

В настоящее время ИАПФ сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при

СД, однако столь же эффективным и целесообразным считается использование у этой категории больных антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, лозартана - Козаар). При отсутствии противопоказаний ИАПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов должны назначаться всем пациентам у которых АГ развивается на фоне СД. Эти препараты более эффективно, чем все остальные антигипертензивные средства, уменьшают выраженность микроальбуминурии и протеинурии (на 40%). Только они доказали свою способность в 5-6 раз замедлять темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и предотвращать развитие хронической почечной недостаточности у пациентов с диабетической нефропатией. Кроме того, ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II эффективно предотвращают развитие инсульта и острого инфаркта миокарда при АГ, превосходят другие препараты по способности снижать выраженность гипертрофии миокарда, являются средством выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения. ИАПФ уменьшают выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий, снижают смертность при остром инфаркте миокарда среди больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, оказывают антиканцерогенное действие. ИАПФ допустимо использовать у пациентов с умеренно выраженной хронической почечной недостаточностью, если уровень креатинина в плазме крови составляет менее 300 мкмоль/л. При уровне креатинина ниже 200 мкмоль/л применяют средние терапевтические дозы ИАПФ. Если содержание креатинина в плазме колеблется в пределах от 200 до 300 мкмоль/л, суточная доза ИАПФ должна быть снижена в 2-4 раза, и использование этих препаратов должно осуществляться под тщательным динамическим контролем за уровнем креатинина в плазме крови. Наиболее частым побочным эффектом ИАПФ является сухой кашель, из-за которого 5-10% больных вынуждены отказаться от их применения. В отличие от ИАПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов не провоцируют появление кашля.

Применение антагонистов кальция у больных с сочетанием СД2 и АГ также считается вполне оправданным, хотя по нефропротекторному действию эти препараты уступают ИАПФ или антагонистам рецепторов ангиотензина II. У больных СД2 с АГ антагонисты кальция несколько уступают ИАПФ, с точки зрения предотвращения инсульта и острого инфаркта миокарда. В то же время несомненными достоинствами антагонистов кальция являются способность предупреждать приступы вариантной (вазоспастической) стенокардии. Кроме того, верапамил и дилтиазем уменьшают выраженность наджелудочковых аритмий, а дилтиазем повышает также выживаемость больных с острым инфарктом миокарда без зубца Q и снижает фракцию выброса левого желудочка. При ситуации, когда у больного СД2, помимо АГ, имеется сопутствующая недостаточность кровообращения, выбор среди антагонистов кальция следует останавливать на амлодипине и фелодипине, безопасность применения которых при недостаточности кровообращения (в составе комбинированной антигипертензивной терапии) считается доказанной.

Современные высокоселективные пролонгированные бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, атенолол и др.), диуретик индапамид и малые дозы гидрохлоротиазида не влияют на показатели липидного и углеводного обмена и применение данных препаратов при СД может считаться вполне безопасным. Установлено, что у больных с СД и АГ современные кардиоселективные бета-адреноблокаторы снижают риск инсульта, острого инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти не менее эффективно, чем ИАПФ. В совокупности все эти данные позволяют говорить о целесообразности применения кардиоселективных бета-адреноблокаторов и диуретиков для лечения АГ при СД2. Специалисты из Международного общества по изучению АГ даже рассматривают наличие СД2 у пациента с АГ в качестве дополнительного показания к назначению бета-адреноблокаторов.

Бета-адреноблокаторы обладают рядом достоинств, они уменьшают количество и продолжительность эпизодов немой ишемии миокарда. Среди антигипертензивных средств липофильные бета-адреноблокаторы (метопролол, небиволол, бетаксолол, бисопролол) предотвращают развитие фибрилляции желудочков. Только бета-адреноблокаторы и ИАПФ предотвращают развитие повторного инфаркта миокарда при АГ. Наряду с антагонистами кальция, бета-адреноблокаторы урежают приступы стенокардии; подобно верапамилу и дилтиазему, они оказывают благоприятный эффект при наджелудочковых аритмиях. ИАПФ, бета-адреноблокаторы и диуретики являются препаратами выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения. Бета-адреноблокаторы - атенолол, метопролол и небиволол уменьшают протеинурию независимо от степени снижения АД.

У больных СД2 с АГ очень перспективным может быть использование агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. Моксонидин уменьшает выраженность протеинурии и замедляет темпы снижения скорости клубочковой фильтрации при диабетической нефропатии, уменьшает инсулинорезистентность у больных СД2. В связи с этим моксонидин может войти в перечень препаратов первого ряда, применяемых для лечения АГ у больных СД2.

Поскольку у больных с сочетанием СД и АГ предпочтительно применять комбинированную антигипертензивную терапию, необходимо дать сравнительную характеристику такого рода комбинаций. Наилучшим органопротекторным эффектом при СД2 в сочетании с АГ обладает комбинация ИАПФ (или антагониста рецепторов ангиотензина II) с бета-адреноблокатором, которая позволяет наиболее эффективно предотвратить поражения почек, сердца и головного мозга. Эта комбинация не всегда позволяет добиться желаемого гипотензивного эффекта. Поэтому в ряде случаев для достижения целевого уровня АД к этой комбинации целесообразно добавить диуретик. Комбинированное лечение с использованием ИАПФ и антагониста кальция (иногда с добавлением диуретика) обычно также позволяет добиться адекватного снижения АД у больных СД2 и оказывает

отчетливый органопротекторный эффект. Эффективно. При наличии противопоказаний к ИАПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II комбинированную гипотензивную терапию можно проводить с использованием антагониста кальция и бета-адреноблокатора.

Для повышения эффективности любой схемы комбинированной гипотензивной терапии у больных СД2 в ее состав можно дополнительно включать моксонидин в качестве 3 или 4 компонента.

Таким образом, принципы лечения АГ у больных СД2 остаются общими для всех пациентов и имеют некоторые отличия от тактики лечения больных с АГ, развивающейся на фоне нормальных показателей углеводного обмена.

#### Литература:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). - М., 2001. - 86 С.
2. Савельева Л.В. Особенности тактики лечения больных ожирением и артериальной гипертензией / Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Под ред. И.И. Дедова. - М., 2000. - С. 19-23.
3. Александров А. А. Сахарный диабет: болезнь "взрывающихся" бляшек// Consilium medicum. 2001. т. 3., №10. - С.464-468
4. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Инсулиннезависимый сахарный диабет и артериальная гипертензия. Патогенез. Проблемы управления. М. 2000:3-5
5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Казей Н.С. Метаболический синдром (учебное руководство). 1999: 23-29
6. Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю. Антиишемическая гипотензивная активность ретардной формы дилтиазема у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета.// Практикующий врач 2000. - т.2, №18. - С. 26-29
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете.//Сахарный диабет 1999. - Т. 1, №2
8. Балаханова Е.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией.// Тер. архив. 1998, - №4. -с. 15 - 19
9. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А. Проблема выбора лекарственного препарата при лечении артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3.
10. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр)// приложение к ж. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2004.
11. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES)//Stroke. 2005; 36 (6): 1218-1226.